

## **REMARKS**

Claims 1-10 were pending before the Office. Claims 2-10 have been amended. No claims are added or canceled. No new matter is added by this Amendment.

Applicants respectfully reserve the right to pursue any non-elected, canceled or otherwise unclaimed subject matter in one or more continuation, continuation-in-part, or divisional applications.

It is submitted that the amendment of the claims, as presented herein, is not made for purposes of patentability within the meaning of 35 U.S.C. §§ 101, 102 or 103. Rather, the amendments to claims 2-10 are made to conform the claims to the requirements of § 112, second paragraph. In particular, the amendments remove multiple dependency claim language and to provide the claims with proper antecedent basis. Applicants expressly assert that the herewith amendment should not give rise to any estoppel and are fully supported by the original-filed claims and specification.

Reconsideration and withdrawal of the rejections of this application in view of the remarks herewith, are respectfully requested, as the application is believed to be in condition for allowance.

Any reference to the text of the present specification is based on the corresponding published application, U.S. 2006/0009420 A1.

### **The rejections under 35 U.S.C. § 102 are overcome**

The Examiner rejected claims 1-3 under 35 U.S.C. 102(b) as allegedly being anticipated by Mauler et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 2002, Vol. 302, No. 1, "Characterization of the diarylether sulfonylester(-)-(R)-3-(2-hydroxymethylindanyl-4-oxy)phenyl-4,4,-trifluoro-1-

sulfonate (BAY 38-7271) as a potent cannabinoid receptor agonist with neuroprotective properties”), which the Office Action states was published online June 13, 2002 and mailed June 14, 2002) (“MAULER”).

Applicants respectfully assert that MAULER is not a proper reference under 35 U.S.C. 102(b) because the present application is a National Phase application of International Application No. PCT/EP03/03327 with an international filing date of March 31, 2003. Because the international filing date is well within one year of the publication date of the reference, the rejection is not properly made under 35 U.S.C. 102(b).

The rejection also would not be proper under 35 U.S.C. 102(a) because the instant application is entitled to a priority date of **April 11, 2002**.

Enclosed is a copy of the priority document, German Patent Application No. 10215942.4 showing a filing date of April 11, 2002. Also enclosed is a copy of the first page of the published PCT/EP03/03327 application, WO 03/084506 A1, indicating the priority document, German Patent Application No. 10215942.4, with the filing date of April 11, 2002. Applicants also point out that the Inventors’ Declaration submitted with this application properly claims priority under 35 U.S.C. 119(e) to German Patent Application No. 10215942.4, filed April 11, 2002.

While the instant application was published with the incorrect priority date of July 11, 2002 on the face of the publication, Applicants are clearly entitled to the priority date of April 11, 2002 based on German Patent Application No. 10215942.4 to which a proper claim of priority was made.

As evidenced above, the instant application is entitled to a priority date of April 11, 2002, which occurred prior to the June 13, 2002 publication date of MAULER. Accordingly, the rejection under Section 102(b), or alternatively, Section 102(a), is overcome. Applicants respectfully request reconsideration and withdrawal of the rejection.

**The rejections under 35 U.S.C. § 103 are overcome**

The Examiner rejected claims 1-4, 8 and 9 under 35 U.S.C. § 103(a) as allegedly being unpatentable over MAULER in view of Szabo et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 2001, 297:819-826, “Effects of Cannabinoids on Sympathetic and Parasympathetic Neuroeffector Transmission in the Rabbit Heart”) (“SZABO”). In addition, claims 1-9 were rejected under 35 U.S.C. § 103(a) as allegedly being unpatentable over MAULER in view of SZABO and Nakazi et al. (Naunyn-Schmiedeberg’s Arch. Pharmacol., 2000) (“NAKAZI”). Lastly, claims 1-4 and 8-10 were rejected under 35 U.S.C. § 103(a) as allegedly being unpatentable over MAULER in view of SZABO and Yamada (U.S. Patent No. 5,807,337) (“YAMADA”).

Applicants respectfully traverse these rejections. For the reasons set forth below, none of the references cited under 35 U.S.C. § 103(a) would have led one of ordinary skill in the art to make or use the instantly claimed invention.

The present inventors have discovered that aqueous formulations of (-)-(R)-3-(2-hydroxymethylindanyl-4-oxy)phenyl 4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonate (I) show an inhomogenous concentration distribution, which means that infusion of the compound, especially at low active ingredient concentrations, at a constant rate over time cannot ensure administration of constant dosage levels of the compound. See Paragraph 4 of the published application. The inventors surprisingly discovered that the addition of cyclodextrin to aqueous formulations of

compound (I) led to uniform concentrations of the compound. See Paragraph 6 of the published application. Thus, the present invention is directed to an aqueous formulation comprising (-)-(R)-3-(2-hydroxymethylindanyl-4-oxy)phenyl 4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonate (I) and cyclodextrin.

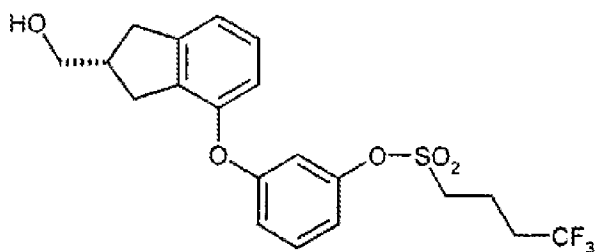
Turning to the cited references, MAULER, which constitutes the primary reference in each of the rejections, cannot be used to support a rejection under Section 103(a) because, in view of the remarks above, is not a proper reference under Section 102. The M.P.E.P. states that “[s]ubject matter that is prior art under 35 U.S.C. 102 can be used to support a rejection under section 103.” See M.P.E.P. 2141.01(I). Here, since MAULER is not prior art under Section 102, it cannot form the basis of a Section 103 rejection.

None of the remaining references, SZABO, NAKAZI, or YAMADA, either taken alone or in combination would support an obviousness rejection.

SZABO purports to relate to a study to analyze the peripheral effects of cannabinoid receptor agonists on the autonomic nerves innervating the heart. The cannabinoid receptor agonists of SZABO include analysis of WIN 55,212-2 and CP 55,940, which were dissolved and further diluted 19% 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin solution for injection in bolus dosages. Unlike the presently claimed invention, SZABO does not teach or suggest the use of the claimed compound, (-)-(R)-3-(2-hydroxymethylindanyl-4-oxy)phenyl 4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonate (I), or an aqueous formulation comprising (-)-(R)-3-(2-hydroxymethylindanyl-4-oxy)phenyl 4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonate (I) and cyclodextrin. MAULER, which is disqualified as a proper prior art reference for the reasons above, teaches that (-)-(R)-3-(2-hydroxymethylindanyl-4-oxy)phenyl 4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonate (I) (referred to as BAY 38-7271 therein) “is a

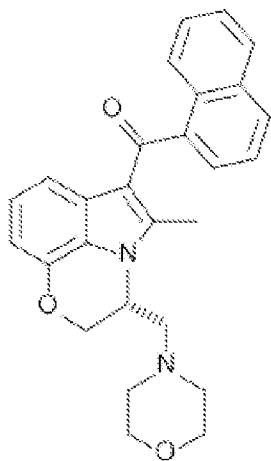
new high-affinity cannabinoid receptor subtype 1 (CB1 receptor) ligand...**structurally unrelated to any cannabinoid receptor ligand known so far.**” See MAULER, abstract.

To evidence the structural dissimilarity between BAY 38-7271 (the claimed compound) as compared to the prior art compounds, WIN 55,212-2 and CP 55,940 of SZABO, each of their structures are presented as follows:



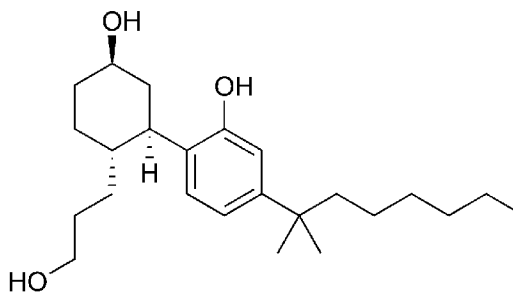
**BAY 38-7271** (the compound of the claimed formulation)

[(-)-(R)-3-(2-hydroxymethylindanyl-4-oxy)phenyl 4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonate (I)]



**WIN 55,212-2**

([http://en.wikipedia.org/wiki/WIN\\_55%2C212-2](http://en.wikipedia.org/wiki/WIN_55%2C212-2))



**CP 55,940**

(<http://en.wikipedia.org/wiki/CP-55%2C940>)

As can clearly be seen from the structures presented above, the compound of the claimed aqueous formulation of the invention, BAY 38-7271, is structurally quite dissimilar with either of the compounds of SZABO. Despite the apparent and distinct differences between the compounds, the Examiner nevertheless concluded that it would have been obvious to formulate BAY 38-7271 with cyclodextrin in the same manner as the “similar therapeutic compounds” of SZABO without citing any evidence to suggest why the skilled artisan would have thought, on the basis of SZABO, that BAY 38-7271 could have been formulated with cyclodextrin to provide an aqueous formulation of BAY 38-7271 with a uniform concentration. The skilled artisan would certainly appreciate that dissimilar compounds, such as the claimed compound and those of SZABO, can exhibit markedly different chemical properties in the same formulations or solvents, and what may be a good solvent for one compound might not be a good solvent for a distinct and dissimilar compound. Moreover, SZABO does not touch upon the same problem encountered and solved by the present inventors, namely that aqueous formulations of BAY 38-7271 were inhomogeneous and that by adding cyclodextrin, it was surprisingly found that uniform concentrations could be achieved, which were advantageous for continuous dosage infusions. Instead, SZABO’s compounds were delivered in fixed amounts by bolus injection, rather than by continuous dosage infusion, and thus, do not teach, suggest or recognize the deficiency disclosed by the present inventors. Because SZABO neither teaches the particular claimed compound, or its formulation with cyclodextrin, and does not provide any motivation, teaching or suggestion for formulating the claimed compound with cyclodextrin, nothing in SZABO, apart from impermissible hindsight, would appear to have led one of ordinary skill in the art to make or use the present invention.

Neither NAKAZI nor YAMADA, either alone or in combination, cure the deficiencies of SZABO. NAKAZI is purported to relate to the use of a citrate buffer at pH 4.8 as a vehicle for cerebral infusion of WIN 55,212-2 and CP 55,940. YAMADA relates to the use of a plastic infusion apparatus for the continuous administration of therapeutic agents. Neither NAKAZI nor YAMADA, either taken alone or combined, teach or suggest an aqueous formulation comprising (-)-(R)-3-(2-hydroxymethylindanyl-4-oxy)phenyl 4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonate (I) and cyclodextrin.

At least for the above reasons, the Section 103 rejections are not proper. Applicants respectfully request reconsideration and withdrawal of the Section 103 rejections.

#### **REQUEST FOR INTERVIEW**

If any issue remains as an impediment to allowance, an interview with the Examiner and SPE are respectfully requested; and, the Examiner is additionally requested to contact the undersigned to arrange a mutually convenient time and manner for such an interview.

### **CONCLUSION**

In view of the remarks made herein, the application is believed to be in condition for allowance. Favorable reconsideration of the application and prompt issuance of a Notice of Allowance are respectfully requested. Please charge any required fee or credit any overpayment to Deposit Account No. 04-1105.

Dated: March 25, 2008

Respectfully submitted,

By: /Gabriel J. McCool/  
Gabriel J. McCool, Reg. No. 58,423  
EDWARDS ANGELL PALMER & DODGE LLP  
P.O. Box 55874  
Boston, Massachusetts 02205  
(203) 975-7505





⑲ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 102 15 942 A 1**

⑲ Aktenzeichen: 102 15 942.4  
⑳ Anmeldetag: 11. 4. 2002  
㉑ Offenlegungstag: 23. 10. 2003

⑤① Int. Cl. 7:  
**C 07 C 309/06**  
C 07 C 303/42  
C 08 B 37/16  
A 61 K 31/255  
A 61 M 5/00  
A 61 J 1/06

DE 102 15 942 A 1

⑦① Anmelder:  
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑦② Erfinder:  
Kühn, Bernd, Dr., 51061 Köln, DE; Brück, Antje, Dr.,  
51375 Leverkusen, DE

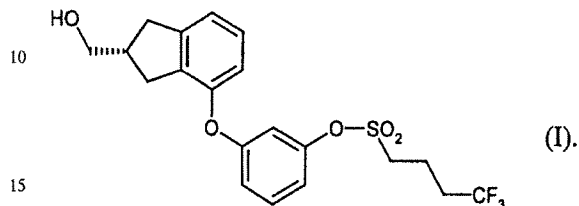
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Wässrige Formulierungen von (2-Hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-phenyl-4,4,4-trifluorbutan-1-sulfonat
- ⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft (-)-/R)-3-(2-Hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-phenyl-4,4,4-trifluorbutan-1-sulfonat enthaltende wässrige Formulierungen, die sich als Infusionslösungen oder als Konzentrat zur Herstellung solcher Infusionslösungen eignen.

DE 102 15 942 A 1

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft (-)-(R)-3-(2-Hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-phenyl-4,4,4-trifluorbutan-1-sulfonat enthaltende wässrige Formulierungen, die sich als Infusionslösungen oder als Konzentrat zur Herstellung solcher Infusionslösungen eignen.

[0002] (-)-(R)-3-(2-Hydroxymethylindanyl-4-oxy)-phenyl-4,4,4-trifluorbutan-1-sulfonat ist eine Verbindung der Formel



[0003] Als Cannabinoid-Rezeptor-Agonist eignet sich die Verbindung (I) zur Prävention und Behandlung von Schlaganfall und Schädel-Hirn-Trauma; sie wurde erstmals in Beispiel 278 der WO 98/37061 beschrieben. Für parenterale Applikation geeignete pharmazeutische wässrige Zubereitungen werden in der WO 98/37061 allerdings nicht offenbart. Da bei der akuten Behandlung von Schlaganfall und Schädel-Hirn-Trauma das Arzneimittel vorteilhafterweise als Infusionslösung verabreicht wird, bestand ein Bedarf an wässrigen Formulierungen, die Verbindung (I) enthalten und diesem Einsatzzweck gerecht werden.

[0004] Wässrige Formulierungen der Verbindung (I) zeigen merkwürdigerweise eine inhomogene Konzentrationsverteilung. Dadurch ist insbesondere bei niedrigen Wirkstoffkonzentrationen von wenigen Milligramm pro Liter davon auszugehen, dass eine auf die Dosis bezogene, konstante Infusionsrate über die gesamte Infusionsdauer nicht gewährleistet werden kann. Die damit verbundenen Nachteile liegen auf der Hand.

[0005] Für einzeldosierte Arzneiformen, u. a. parenterale Pulver und Suspensionen zur Injektion, fordern die Arzneibücher (Ph. Eur. 4, 2002) die Prüfung auf Gehaltseinheitlichkeit, eine möglichst geringe Abweichung von maximal  $\pm 15\%$  vom Durchschnitt des Wirkstoffgehalts.

[0006] Überraschenderweise wurde gefunden, dass der Zusatz von Cyclodextrin zu wässrigen Formulierungen zu gleichmäßiger Konzentration führte.

[0007] Gegenstand der Erfindung sind somit wässrige Formulierungen enthaltend Verbindung (I) und Cyclodextrin.

[0008] Cyclodextrine und Verfahren zu ihrer Herstellung sind aus US 3,453,259, US 3,459,731, WO 97/39770, US 5,670,530, WO 96/32135, EP-B 149 197 und US 4,727,064 bekannt. Cyclodextrine sind cyclische Oligosaccharide, die beim Abbau von Stärke durch Cyclodextrin-Glykosyltransferasen gebildet werden.

[0009]  $\beta$ -Cyclodextrine enthalten sieben  $\alpha$ -1,4-verknüpfte Glucose-Einheiten. Die in diesem Molekül enthaltenden 21 Hydroxygruppen können ganz oder teilweise z. B. mit gegebenenfalls substituierten aliphatischen  $C_2$ - $C_6$ -Gruppen, vorzugsweise mit Hydroxypropyl- oder Sulfobutylgruppen, substituiert werden. Die verwendeten Cyclodextrine weisen dabei vorzugsweise einen durchschnittlichen Substitutionsgrad (DS) pro Molekül von 1 bis 10, insbesondere von 3 bis 8 auf.

[0010] Der Begriff "Cyclodextrin" im Sinne der Erfindung umfasst die unsubstituierten, die teilweise und die vollständig substituierten Cyclodextrine, insbesondere Hydroxypropyl- und Sulfobutyl-substituierte  $\beta$ -Cyclodextrine.

[0011] Überraschenderweise zeigt sich außerdem, dass physiologisch verträgliche Säuren die Lagerstabilität der wässrigen Formulierungen erhöhen können.

[0012] Beispiele solcher physiologisch verträglichen Säuren umfassen Mineralsäuren wie z. B. Salzsäure, Schwefelsäure, ein- bis 4-basische gesättigte und ungesättigte  $C_2$ - $C_{10}$ -Carbonsäuren wie z. B. Essigsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure,  $C_2$ - $C_6$ -Hydroxycarbonsäuren wie z. B. Äpfelsäure, Citronensäure, Glycolsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zimtsäure,  $C_3$ - $C_6$ -Ketocarbonsäuren wie z. B. Brenztraubensäure, ein- oder zweibasische  $C_2$ - $C_{10}$ -Aminosäuren wie z. B. Alanin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Glycin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Prolin, Serin, Threonin, Valin,  $C_6$ - $C_{12}$ -Amidocarbonsäuren wie z. B. Hippursäure,  $C_4$ - $C_{10}$ -Lactone wie z. B. Ascorbinsäure, und deren Mischungen. Bevorzugt sind Milch- und Citronensäure; besonders bevorzugt ist Citronensäure.

[0013] Ein bevorzugter pH-Bereich für die erfindungsgemäßen wässrigen Formulierungen beträgt 2 bis 6, insbesondere 3 bis 5, und speziell etwa 3,5 bis 4,5.

[0014] Zur Herstellung einer isotonen Lösung können die erfindungsgemäßen Formulierungen für diesen Zweck geeignete Verbindungen wie beispielsweise Glucose, Mannit, vorzugsweise Natriumchlorid enthalten. Als isoton wird eine Lösung bezeichnet, wenn sie einen osmotischen Druck von 250 bis 500, vorzugsweise 270 bis 350 mOsmol/kg aufweist.

[0015] Bevorzugte erfindungsgemäße isotone Formulierungen enthalten 5 bis 15, bevorzugt 7 bis 13, und besonders bevorzugt 8 bis 10 g/L Natriumchlorid, bezogen auf die gebrauchsfertige Formulierung.

[0016] Den erfindungsgemäßen Formulierungen kann man weiterhin physiologisch verträgliche organische Lösungsmittel, beispielsweise Polyethylenglycole, Propylenglycol, Glycofurol, Glycerol oder – bevorzugt – Alkohole, insbesondere Ethanol zusetzen.

[0017] Die erfindungsgemäßen Formulierungen können im allgemeinen 0,05 bis 2, vorzugsweise 0,1 bis 1,5, und insbesondere etwa 0,6 bis 1,0 g/L organisches Lösungsmittel, bezogen auf die gebrauchsfertige Formulierung, enthalten.

[0018] Die erfindungsgemäßen Formulierungen können als gebrauchsfertige Infusionslösungen oder als wässrige Konzentrate vorliegen, aus denen dann die Infusionslösungen durch Zugabe von Wasser oder isotonischer Elektrolytlösung hergestellt werden können. Diese erfindungsgemäßen Konzentrate können die Verbindung (I) in einer Konzentration von 0,002 bis 9,0, vorzugsweise von 0,01 bis 0,05, besonders bevorzugt von 0,025 g/L enthalten. Die Konzentrate können Cyclodextrin in Konzentrationen von 4 bis 550, vorzugsweise von 20 bis 200, besonders bevorzugt von 50 g/L

enthalten. Aus den Konzentraten kann leicht und schnell unter sterilen Bedingungen eine homogene Lösung hergestellt werden, die sich direkt zur Anwendung, beispielsweise als Infusionslösung, eignet.

[0019] Die erfindungsgemäße Formulierung kann Cyclodextrin in 0,1 bis 60, bevorzugt 1 bis 30, besonders bevorzugt 1 bis 10, insbesondere 2 g/L bezogen auf die gebrauchsfertige Formulierung enthalten.

[0020] Die Löslichkeit der Verbindung (I) in Wasser beträgt bei 25°C 0,002 g/L.

[0021] Die erfindungsgemäße zur Infusion gebrauchsfertige Formulierung kann eine Wirkstoffkonzentration von 0,00005 bis 0,002, vorzugsweise 0,0001 bis 0,002, insbesondere 0,0005 bis 0,0015 und ganz speziell etwa 0,001 g Verbindung (I)/L Lösung enthalten.

[0022] Die erfindungsgemäßen Formulierungen können einfach durch Mischen und Lösen der Komponenten hergestellt werden.

[0023] Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Verbindung (I) in Gesamtmengen von etwa 0,001 bis etwa 240, bevorzugt 0,01 bis 24 µg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen.

[0024] Es kann aber gegebenenfalls vorteilhaft sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Art und Körpergewicht des behandelten Patienten, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und Applikation, sowie dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt.

[0025] Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Applikations-Set bestehend aus einem Behälter enthaltend die wässrige Formulierung und einem Infusionsgerät. Das Infusionsgerät besteht im einfachsten Fall aus einer Kanüle, Verbindungsschläuchen, und einer Tropfkammer. An den Verbindungsschläuchen können eine Infusionspumpe sowie Regulationshähne angeschlossen sein. Weiterhin kann die Applikation mittels Spritzenpumpen aus Infusionsspritzen mit angeschlossenen Verbindungsschläuchen erfolgen.

[0026] Die produktberührenden Materialien des Applikations-Sets können beispielsweise aus Polyethylen (PE), Polypropylen (PP), Polyamiden, Polyestern oder deren Copolymerisate, Acrylnitril-Butadien-Styrol-Copolymeren, Polypropylen/Styrol-Ethylen-Butylen-Styrol, vorzugsweise aus Polyolefinen, besonders bevorzugt aus Polyethylen bestehen.

#### Beispiele

##### 1) Beispiel einer gebrauchsfertigen Infusionsformulierung auf Basis von Hydroxypropyl-β-cyclodextrin

Zusammensetzung (in g/L)

Verbindung (I)	0,001
Hydroxypropyl-β-cyclodextrin (®Cavitron 82004, Cerestar)	2
Natriumchlorid	9
Ethanol f. Inj.	0,8
Citronensäure	0,016
Wasser	993,383

#### Herstellung

[0027] Eine Lösung der Verbindung (I) in Ethanol wird unter Rühren zu einer wässrigen Lösung von Hydroxypropyl-β-cyclodextrin und Natriumchlorid gegeben. Der pH-Wert wird mit Citronensäure auf ca. 4 eingestellt. Die Lösung wird sterilfiltriert, in Glasflaschen zu 250 mL abgefüllt, mit Gummistopfen und Bördelkappen verschlossen und anschließend im Dampfautoklaven bei 121°C für 20 min sterilisiert.

##### 2) Beispiel einer gebrauchsfertigen Infusionsformulierung auf Basis von Sulfobutylether-β-cyclodextrin

Zusammensetzung (in g/L)

Verbindung (I)	0,001
Sulfobutylether-β-cyclodextrin (®Captisol, CyDex)	2
Natriumchlorid	9
Ethanol f. Inj.	0,8
Citronensäure	0,016
Wasser	993,383

#### Herstellung

[0028] Eine Lösung der Verbindung (I) in Ethanol wird unter Rühren zu einer wässrigen Lösung von Sulfobutylether-β-cyclodextrin und Natriumchlorid gegeben. Der pH-Wert wird mit Citronensäure auf ca. 4 eingestellt. Die Lösung wird sterilfiltriert, in Glasflaschen zu 250 mL abgefüllt, mit Gummistopfen und Bördelkappen verschlossen und anschließend im Dampfautoklaven bei 121°C für 20 min sterilisiert.

# DE 102 15 942 A 1

## 3) Beispiel eines Konzentrats zur Herstellung einer Infusionsformulierung

Zusammensetzung (in g/L)

Verbindung (I)	0,025
5 Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin ( <sup>®</sup> Cavitron 82004, Cerestar)	50
Natriumchlorid	9
Ethanol f. Inj.	0,8
Citronensäure	0,016
10 Wasser	ad 1,0 L

## Herstellung

15 **[0029]** Eine Lösung der Verbindung (I) in Ethanol wird unter Rühren zu einer wässrigen Lösung von Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin und Natriumchlorid gegeben. Der pH-Wert wird mit Citronensäure auf ca. 4 eingestellt. Die Lösung wird sterilfiltriert, in Glasflaschen zu 10 mL abgefüllt, mit Gummistopfen und Bördelkappen verschlossen und anschließend im Dampfautoklaven bei 121°C für 20 min sterilisiert.

**[0030]** Vor Anwendung werden 10 ml Konzentrat mit 240 ml physiologischer Kochsalzlösung gemischt. Es ergibt sich eine gebrauchsfertige Infusionslösung der Wirkstoffkonzentration 0,001 g/L.

## Patentansprüche

1. Wässrige Formulierungen enthaltend (-)-(R)-3-(2-Hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-phenyl-4,4,4-trifluorbutan-1-sulfonat (I) und Cyclodextrin.
- 25 2. Formulierungen nach Anspruch 1, enthaltend 0,00005 bis 9,0 g/L der Verbindung (I) und 0,1 bis 550 g/L Cyclodextrin.
3. Formulierungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, enthaltend 0,0001 bis 0,050 g/L der Verbindung (I) und 0,2 bis 200 g/L Cyclodextrin.
- 30 4. Formulierungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, enthaltend 0,0005 bis 0,025 g/L der Verbindung (I) und 1 bis 50 g/L Cyclodextrin.
5. Formulierungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die einen pH-Wert von 2 bis 6 aufweisen.
6. Formulierungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, enthaltend mindestens eine physiologisch verträgliche Säure.
7. Formulierungen nach Anspruch 6, die als physiologisch verträgliche Säure Citronensäure enthalten.
- 35 8. Formulierungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, enthaltend 8 bis 10 g/L Natriumchlorid, bezogen auf gebrauchsfertige Formulierung.
9. Formulierungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, enthaltend 0,05 bis 2 g/L Ethanol, bezogen auf gebrauchsfertige Formulierung.
- 40 10. Applikations-Set bestehend aus
  - a) einem Behälter enthaltend die wässrige Formulierung nach den Ansprüchen 1 bis 9,
  - b) Infusionsgerät, wobei zumindest die produktberührenden Teile aus Polyethylen, Polypropylen, Polyester, Polyamid, Acrylnitril-Butadien-Styrol-Copolymeren, Polypropylen/Styrol-Ethylen-Butylen-Styrol oder deren Copolymerisaten bestehen.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
16. Oktober 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/084506 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 9/08**

MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,  
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/03327

(22) Internationales Anmeldedatum:  
31. März 2003 (31.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Angaben zur Priorität:  
102 15 942.4 11. April 2002 (11.04.2002) DE

**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu  
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die  
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,  
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,  
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,  
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,  
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT** [DE/DE];  
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KÜHN, Bernd**  
[DE/DE]; Hahnenweg 2, 51061 Köln (DE). **BRÜCK,**  
**Antje** [DE/DE]; Ginsterweg 14, 51375 Leverkusen  
(DE). **KATAKAWA, Yoshifumi** [JP/JP]; 1-2-11-109,  
Nishi-Shibukawa, Kusatsu-shi, Shiga 525-0025 (JP).  
**YASUI, Masami** [JP/JP]; 432 Gika, Minakuchi-cho,  
Koka-gun, Shiga 528-0004 (JP).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGE-**  
**SELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

WO 03/084506 A1

(54) Title: AQUEOUS FORMULATIONS OF (2-HYDROXYMETHYL-INDANYL-4-OXY)-PHENYL-4,4,4-TRIFLUOROBUTANE-1-SULFONATE

(54) Bezeichnung: WÄSSRIGE FORMULIERUNGEN VON (2-HYDROXYMETHYL-INDANYL-4-OXY)-PHENYL-4,4,4-TRIFLUORBUTAN-1-SULFONAT

(57) Abstract: The invention relates to aqueous formulations containing (-)-(R)-3-(2-hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-phenyl-4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonate. Said formulations are suitable as infusion solutions or as concentrate for producing these infusion solutions.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft (-)-(R)-3-(2-Hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-phenyl-4,4,4-trifluorbutan-1-sulfonat enthaltende wässrige Formulierungen, die sich als Infusionslösungen oder als Konzentrat zur Herstellung solcher Infusionslösungen eignen.